

В.И. Ищенко

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТВЕРДЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО ТЕСТУ «РАСТВОРЕНИЕ»

Витебский государственный  
медицинский институт

**Описаны способы оценки качества твердых пероральных лекарственных форм по тесту «растворение»**

Многими исследователями было замечено, что биологическая доступность пероральных твердых лекарственных форм является невысокой и достаточно сильно варьирует. Наиболее терапевтически неэквивалентными оказались препараты тетрациклина, окситетрациклина, хлорамфеникола, дигоксина, фенилбутазона и др. При анализе такого явления было прежде всего обращено внимание на тот факт, что лекарственные вещества сами по себе являются трудно или малорастворимыми. Далее возникло предположение, что различные фармацевтические факторы могут изменять скорость растворения лекарственных веществ. Общеизвестно, что в ЖКТ всасывается вещества в растворенном состоянии. В связи с этим был сделан правильный вывод о том, что первым этапом, лимитирующим в дальнейшем процессы всасывания и биологическую доступность является скорость растворения или (правильнее) высвобождения лекарственных веществ из таблеток и других лекарственных форм.

Процесс высвобождения лекарственных веществ из таблетки в ЖКТ идет в два этапа: распадаемость и растворение. Его можно представить следующим образом. Таблетка распадается на гранулы и более тонкие частицы. Одновременно лекарственное вещество переходит в раствор с поверхности таблетки, гранул и мелких частиц.

Далее растворение дезагрегированных частиц лекарственного вещества идет по уравнению, предложенному ещё в 1897 году A.Noyes и W. Whitley.

$$\frac{dc}{dt} = KS \cdot (C_s - C) \quad (1),$$

где  $\frac{dc}{dt}$  - скорость растворения;

$K$  - константа диффузии;

$S$  - поверхность раздела фаз (раствор-растворитель);

$C_s - C$  - градиент концентрации.

Согласно этому уравнению скорость растворения веществ падает с увеличением концентрации его в растворе. После растворения лекарственного вещества происходит его всасывание с интенсивностью, зависящей от физико-химических свойств, липидорастворимости, рКа, молярной массы и механизма всасывания. Если в дальнейшем лекарственное вещество всасывается довольно быстро (то есть, если скорость всасывания равна и выше скорости высвобождения), то наблюдается корреляция между скоростью растворения таблеток и их биологической доступностью.

Работами многих авторов установлена корреляция между скоростью растворения и биологической доступностью капсул, таблеток кислоты аминсалициловой, диазепамы, дигоксина, метациклина, преднизолона, салициламида, сульфаметазина, сульфадиметоксина и других сульфаниламидных препаратов, тетрациклина гидрохлорида и основания, хлорамфеникола, цефалексина и мн. др.

Тест растворения, как показатель качества таблеток и капсул, был впервые описан в фармакопее США XVIII изд. (1970) для семи наименований лекарственных средств и ещё пяти в национальном формуляре (NF XIII с. 802). В СССР тест «растворение» был впервые описан в 1985 году в ВФС 42-150-85 и затем в ГФ XI.

Под растворением понимают массу лекарственного вещества, которая в стандартных условиях за определенное время должна перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Для оценки растворения используют различные приборы. В 1946 г. S. Gerschberg и F. Stool предложили прибор -

качающуюся корзину и прибор протирачного типа для определения скорости растворения. С тех пор, особенно в последние десятилетия, предложено во всем мире несколько сотен аппаратов для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из таблеток и других пероральных лекарственных форм.

Чем обусловлена такая массовость предложений конструкций приборов? На наш взгляд, дело в том, что ни один из существующих в настоящее время приборов для определения скорости растворения не затрагивает сущности самого процесса растворения. Природа этого явления зависит от физико-химических свойств растворяемого вещества и растворителя. Во многих случаях мы научились, не познав полностью сути явления растворения, управлять этим процессом, используя, объём жидкой фазы и величину рН, перемешивание, гидродинамические условия движения жидкости вокруг частиц твёрдой фазы и др. Произвольно варьируя этими факторами, многие авторы на любом из приборов добиваются достаточной корреляции результатов скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм и биологической доступности *in vivo*. Исходя из этого нам кажется правильным использование максимально простых по конструкции, модельных, дающих воспроизводимые результаты аппаратов, позволяющих регулировать скорость растворения в необходимых пределах, для обеспечения корреляции с биологической доступностью того или иного лекарственного препарата.

Нам кажется целесообразным переход на относительный метод определения растворимости лекарственных форм. Сущность его состоит в определении скорости растворения стандартного лекарственного вещества, скорости растворения этого вещества в лекарственной форме и соотнесение этих результатов между собой путём регламентации увеличения времени растворения лекарственного веществ в лекарственной форме на 15-30 минут. Именно в этом плане К. Khan [9] предлагает для количественной характеристики процесса перехода лекарственного вещества из ле-

карственной формы использовать величину эффективности растворения. Она определяется отношением площади под кинетической кривой растворения лекарственного вещества к площади прямоугольника, образуемого данными о 100% - ной растворимости вещества за то же время. Автор считает преимуществом простоту метода и отмечает сходство приёма с определением биологической доступности.

Конструкции и принципы работы аппаратов для определения скорости растворения таблеток при их большом разнообразии можно рассмотреть только путем классификаций на определенные группы.

S. Hersey [8] классифицирует аппараты определения скорости растворения на две группы: 1) с естественной конвекцией растворяющей среды и 2) с принудительной конвекцией растворяющей среды.

G. Bohuis, C. Lerk, K. Zuurman [7] разделяют аппараты и методы определения скорости на 4 группы: 1) корзиночный метод Фармакопеи США, 2) модифицированный метод Леви с мешалкой, 3) вертикального тока жидкости, омывающего таблетку и 4) горизонтального тока жидкости, омывающего таблетку.

H. Stricker [11] разделяет аппараты по конструкции на 3 вида по состоянию жидкой фазы в системе: 1) закрытая система, 2) открытая система, 3) проточная система.

С нашей точки зрения наиболее совершенной является классификация аппаратов для определения растворения, предложенная Л.К. Граковской [2]. По этой классификации аппараты делят на 4 группы, хотя, конечно, эта классификация не может охватить всего многообразия аппаратов.

### **1. АППАРАТЫ, ИМИТИРУЮЩИЕ УСЛОВИЯ ВСАСЫВАНИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ.**

В зависимости от используемых мембран их подразделяют на 2 типа: 1) аппараты, в которых мембраной служит поверхность раздела водной и органической (липидной) фаз, 2) аппараты с твёрдыми мембранами.

К аппаратам первого типа относятся аппараты Doluisino и Swintosky, Perrin,

Robertson, Resotest, Resomat I и др. В них используется три жидкие фазы: 1) раствор лекарственного вещества с рН, равным значению рН желудочно-кишечного тракта, 2) жидкость с рН 7,4 (соответствует рН крови), 3) органический растворитель, используемый в качестве липидной фазы (циклогексан, октанол, раствор октанола в циклогексане, раствор деканола и амилового спирта в циклогексане, н-гептан, н-гексан, толуол, бензин и н-гексанол).

Аппарат Resomat 1 вместо двух водных фаз имеет только одну, в которой рН изменяется во времени от 1,2 до 7,8 (от рН желудка до рН кишечника). Органической фазой является хлороформ, в котором спектрофотометрически непрерывно или периодически определяется концентрация лекарственного вещества.

Для перемешивания трех фаз используют мешалки различного типа. В аппаратах первого типа могут изучаться факторы, влияющие на скорость распределения структуры лекарственных веществ, полярность органических фаз, скорость перемешивания, величину поверхностей контакта фаз и их объём.

К аппаратам второго типа относятся Desaga Resomat II, Sartorius Membrane, Sartorius модели M 16750 и др. аппараты, моделирующие гидродинамику ЖКТ. Они содержат мембраны, изготавливаемые двумя способами. Первый способ основан на упаривании летучего растворителя из раствора носителя и липида, второй - на импрегнировании готовых мембран липидами. В качестве носителей используют тонкие ткани из льна, натурального шёлка, фильтровальной бумаги, ацетилцеллюлозы, а также пленки из полиэтилена, полихлорвинила, полистирола, полиамида, полиэфиров и др. Для импрегнирования мембран используют триглицериды, фосфолипиды, лауриловый спирт и др. Предложены мембраны, состоящие из 44% этилцеллюлозы, 44% биологического вещества (природных компонентов составных частей биомембран) и 12% парафинового масла. Эти мембраны имеют проницаемость, характерную для биологических мембран и дают хорошие совпадения констант скорости абсорбции *in vitro* и *in vivo*.

Мембраны, изготовленные из диметилполисилоксана, обладают избирательной проницаемостью для липофильных веществ.

R. Stehle, W. Higuchi [10] описали математические модели равновесного диффузионного переноса нейтральных веществ и слабых электролитов через трёхфазный барьер (вода-масло-вода). Скорость переноса коррелирует с первичными факторами - рН фазы, коэффициентом распределения веществ, коэффициентом диффузии, скоростью перемешивания в водной фазе. Для нейтральных веществ любая из трёх фаз может лимитировать их скорость переноса. При определенных значениях рН слабые электролиты могут диффундировать из одной фазы в другую вдвое быстрее, чем нейтральные.

К недостаткам аппаратов этой группы можно отнести то, что они моделируют только пассивный транспорт и не могут моделировать другие механизмы всасывания (активный транспорт, конвективный транспорт, облегченный конвективный транспорт и т.д.).

## 2. АППАРАТЫ КОЛОНОЧНОГО (ПРОТОЧНОГО ТИПА)

Эти аппараты и метод потока, описанный F. Langenbucher рекомендуются ВОЗ для лекарственных веществ с низкой растворимостью, как имеющие преимущества перед другими [5].

Они подразделяются на аппараты вертикального (vertical flow-through method) и горизонтального (horizontal flow-through method) тока жидкости. Рабочей частью является стеклянная трубка со стеклянным фильтром длиной примерно 10 см, диаметром 30 мм, в среднюю часть которой помещается таблетка. Трубка с двух концов заполняется стеклянными шариками диаметром 1 мм. Специальные насосы обеспечивают поток жидкости, омывающей неподвижный образец. Скорость подачи жидкости в камеру составляет 0,08-0,8 мл/с.

Преимуществом аппаратов колоночного (проточного) типа является высокая воспроизводимость и точность. Такие устрой-

ства дают меньшие ошибки опытов (2% - 6%) по сравнению с аппаратами мешалочного типа (2% - 8%) и позволяет четко дифференцировать влияние технологических факторов (давления прессования, выбора связывающих веществ и др.) на свойства таблеток.

В аппаратах проточного типа растворенное лекарственное вещество из таблеток постоянно уносится непрерывным потоком растворителя, поэтому поддерживается высокий градиент концентрации. В этом случае  $C \approx 0$  и уравнение скорости растворения (1) приобретает вид:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot S \cdot C_s \quad (2)$$

В аппаратах первой группы также обеспечивается высокий градиент концентрации за счет того, что растворенное вещество переносится в органическую фазу. В этом плане аппараты I и II групп имеют преимущество перед остальными аппаратами, в которых с течением времени нарастает концентрация лекарственного вещества и растворение, по сути дела, идет против градиента концентрации.

Г.С. Михайлова [6] отмечает, что в ЖКТ растворившееся лекарственное вещество быстро всасывается и процесс растворения протекает почти все время при низкой концентрации. Таким образом, аппараты I и II групп в какой-то мере моделируют процесс растворения в ЖКТ и создают условия более близкие к условиям растворения лекарственных веществ из таблеток.

Нами [3] разработана конструкция простого прибора проточного типа, обеспечивающего постоянную и одновременно регулируемую в широких пределах скорость обтекания жидкостью неподвижной таблетки без применения каких-либо насосов.

Приборы проточного типа могут рассматриваться как контрольные приборы, так как результаты многочисленных исследований имеют близкие значения. По сравнению с другими устройствами и методами контроля выделения лекарственных веществ из твердых лекарственных форм колоночные аппараты дают значительный технико-экономический эффект.

### 3. АППАРАТЫ МЕШАЛОЧНОГО ТИПА

Такие аппараты представляют собой термостатируемые сосуды (стаканы, мензурки) с растворяющей жидкостью с температурой 37°C, куда помещается таблетка. Растворитель перемешивается мешалкой или мешалкой с фильтром с регулируемой скоростью оборотов. В ряде случаев мешалки по оси снабжены отверстиями, через которые производится забор проб.

Прибор мешалочного типа (paddle) предложен G. Levy и официально введен для оценки растворения лекарственных форм в 1978 году в 5-е дополнение Фармакопеи США XIX. Лопастная мешалка имеет строгую геометрию и располагается на расстоянии  $2,5 \pm 0,2$  см от дна сосуда. Международная фармацевтическая федерация (FIP) провела исследование различных устройств для измерения кинетики растворения лекарственных препаратов, на основании которого рекомендовала 2 метода: а) лопастной метод фармакопеи из национального формуляра США, б) метод проточной ячейки. По первому методу предложено устройство Sotax AG, обеспечивающее оптимальное воспроизводство данных благодаря геометрии лопастей, условиям центрирования, скорости вращения, постоянству температуры и т.д. Электронный контроль обеспечивает постоянство скорости вращения, термостат, в отличие от водяной бани, гарантирует отсутствие возмущающих вибраций. В аппарате предусмотрено приспособление для автоматического отсасывания элюата через полую ось мешалки.

На точность результатов определения растворимости в аппаратах мешалочного типа влияет расстояние мешалки от таблетки, ручной или автоматический отбор проб, скорость вращения мешалки, которая должна обеспечить равномерный конвективный поток.

К недостаткам аппаратов этого типа можно отнести возможность всплывания частиц лекарственных форм, изменение площади контакта со средой, а также адгезию таблеток к стенкам и другим рабочим частям аппарата, что снижает точность определений.

#### 4. АППАРАТЫ ВРАЩАЮЩЕГО ТИПА

В этих аппаратах растворение таблеток или капсул происходит при их вращении вокруг своей оси в растворителе. В результате возникающей центробежной силы интенсивность растворения уже при сравнительно медленном вращении достаточно велика. Наиболее известным аппаратом этого типа является «вращающаяся корзина» (basket method), включенная во многие фармакопеи, в том числе и в ГФ XI. Конструкция такого прибора предложена М. Pernarowski и описана рядом авторов. Существует много вариантов аппаратов вращающегося типа, например, метод вращающегося диска, модифицированный прибор «вращающаяся корзина», Erweka, Sartorius Lose-modell M 16751, Sartorius solubility simulator, Stricker, Resotest и др.

На точность определения скорости растворения в аппаратах вращающегося типа, как впрочем и в других аппаратах, влияет вибрация и её следует избегать, наличие растворенных газов, возможность перемещения таблетки в корзине, что снижает точность определения, место отбора проб. К недостаткам аппаратов корзиночного типа следует отнести возможность заклинивания пор корзинок при наличии в таблетках альгиновой кислоты и альгинатов, вследствие чего результаты могут быть искажены. С целью оптимизации определения скорости растворения предложено использование математических уравнений и разработаны счетно-решающие устройства для контролируемого отбора проб и их анализа.

ГФ XI не регламентирует возможности использования различных сред растворения, достоверного выбора параметров растворения и корреляции результатов *in vitro* и *in vivo*. Г.С. Киселевой, В.Л. Багировой, А.И. Тенцовой [4] разработаны методические подходы к использованию теста «растворение» для конкретных твердых лекарственных форм: первый этап - выбор условий растворения, второй этап - нормы растворения, третий и четвертый этапы - проведение исследований *in vivo* и нахождение параметров корреляции.

ГФ XI как и многие другие фармакопеи установила показатель растворения в 75% от дозы лекарственных веществ за 45 минут при скорости вращения корзинки 100 об/мин.

ВОЗ распространила в качестве предложения считать нормой высвобождения активной субстанции в 60% за первые 15 минут. Это предложение основывается на экспериментальных данных, согласно которым фармацевтические аналоги существенно различаются по степени растворения за первые 10-20 минут, а к 40-50 минутам процедуры это различие постепенно исчезает [1].

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Беляева Н.В., Садчикова Н.П. Значение теста «растворение» в обеспечении качества лекарственных средств. Тез. докл. // V Российский конгресс «Человек и лекарство», 21-25 апреля 1998. - М.: Фармединфо. - 1998. - С. 650.
2. Граковская Л.К. Новые принципы технологии пероральных лекарственных форм антибиотиков и их биодоступность: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. - Москва, 1983. - 36 с.
3. Ищенко В.И., Тенцова А.И. Прибор для определения скорости растворения таблеток // Материалы III съезда фармацевтов Белорусской ССР. - Минск, 1977. - С. 97-100.
4. Киселева Г.С., Багирова В.Л., Тенцова А.И. Методические подходы по разработке теста «растворение» на индивидуальные твердые лекарственные формы. Тез. докл. // V Российский конгресс «Человек и лекарство», 21-25 апреля 1998. - М.: Фармединфо. - 1998. - С. 652.
5. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. - серия технических докладов № 645, ВОЗ. - Женева: вып. изд. Медицина, 1981. - С. 47.
6. Михайлова Г.С. Физиологическая доступность лекарственных средств в таблетках и испытание их качества // Фармация. - 1974. - т. 23, № 1. - С. 83.

7. Bohuis G.K., Lerk C.F., Zuurman K. Comparison of the accuracy of different types of dissolution rate methods // Pharm. weekbl. - 1973. - V. 108, № 3. - P. 49-53.

8. Hersey. S.A. Methodes available for the determination of in vitro dissolution rate // Manufact. Chemist. Aerosol News. - V. 402. - P. 32.

9. Khan K.A., Rhodes C.T. A elimination of the fine mesh basket in dissolution apparatus for tablets // Can. J. Pharm. Sci. - 1973. - V. 8, № 1. - P. 29-30.

1. Stehle R.G.; Higuchi W. I. In vitro model for transport of solutes in three - phase system. I. Theoretical principles // J. Pharm. Sci. - 1972. - V. 61, № 12. - P. 1992 - 1930.

2. Stricker H. Optimierung und Instierung der

Versuchsbedingungen von in vitro-Test: Teste perorale Arzneizubereitungen // Acta Pharm. Technol. - 1984. - Jg. 30, № 2. - S. 113-125.

## SUMMARY

V.I. Ischenko

### ESTIMATION of QUALITY FIRM ORAL of the MEDICINAL FORMS UNDER the TEST «DISSOLUTION»

The ways and devices for an estimation of quality of the firm medicinal forms under the test «dissolution» are described.